



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

昆虫内の化学物質の薬物動態的振舞を計算するためのコンピュータシステムにおいて、昆虫の区画内の化学物質の濃度／時間プロフィールを予測するための生理学に基づいた薬物動態シミュレーションモデル（102）であって、物質に依存するパラメータを少なくとも一つ有するものと、

物質の物理化学特性に基づいて上記少なくとも一つのパラメータを予測するための予測モジュール（110）と、  
を備えたコンピュータシステム。

## 【請求項 2】

10

上記少なくとも一つのパラメータは、物質に対する透過率と区画の有効表面積の積であることを特徴とする請求項 1 のコンピュータシステム。

## 【請求項 3】

上記少なくとも一つのパラメータは、区画間の質量輸送に対するレート係数（ $\lambda_x = P A_x / V_x$ ）であり、昆虫の少なくとも一つの器官の容積は時間の関数（ $V_x = V_x(t)$ ）であることを特徴とする請求項 1 のコンピュータシステム。

## 【請求項 4】

上記少なくとも一つのパラメータは、昆虫の器官と血リンパとの間の平衡係数（ $K_{x,x} \in \{c, mu, fb, nc, gw\}$ ）

20

、クチクラの表面とクチクラとの間の平衡係数（ $K_{c/c_s}$ ）、あるいは、内臓壁と内臓中身との間の平衡係数（ $K_{g/c/g_w}$ ）であることを特徴とする請求項 1 のコンピュータシステム。

## 【請求項 5】

上記物理化学特性は、物質の水と燐脂質膜の間の分配係数、オクタノール／水分配係数、分子量、溶解度、および／またはこれらパラメータの組み合わせであることを特徴とする請求項 1 のコンピュータシステム。

## 【請求項 6】

物質の化学構造の記述子から物理化学特性を決定する Q S A R モデルまたはニューラルネットワークを備えた請求項 1 のコンピュータシステム。

30

## 【請求項 7】

予測モジュールは、テスト物質の物理化学特性およびこれらテスト物質に対し実験的に得られたパラメータを含むデータベース（108）に基づくことを特徴とする請求項 1 のコンピュータシステム。

## 【請求項 8】

予測モジュールは、物質の脂肪親和性および／または分子量から上記少なくとも一つのパラメータの計算を行う計算関数を含むことを特徴とする請求項 1 のコンピュータシステム。

## 【請求項 9】

計算関数は、実験的に得られたパラメータ値の直線回帰に基づくことを特徴とする請求項 8 のコンピュータシステム。

40

## 【請求項 10】

昆虫の区画内の化学物質の濃度／時間プロフィールの予測を行うための生理学に基づく昆虫の薬物動態シミュレーションモデルであって、物質に依存するパラメータを少なくとも一つ有するものを用いた、昆虫内の化学物質の薬物動態的振舞を計算するための方法において、

物質の物理化学特性を物質に対する上記少なくとも一つのパラメータを予測するための予想モジュールに入力する工程と、

上記予測された少なくとも一つのパラメータに基づいて、化学物質の濃度／時間プロフィールの予測を行うシミュレーションモデルを用いてシミュレーションを実行する工程と

50

、  
を含む方法。

【請求項 1 1】

上記少なくとも一つのパラメータは、物質に対する昆虫の区画の透過率と区画の有効表面積の積であることを特徴とする請求項 1 0 の方法。

【請求項 1 2】

上記パラメータは、区画間の質量輸送に対するレート係数 ( $\lambda_x = P_x A_x / V_x$ ) であり、昆虫の少なくとも一つの器官の容積は時間の関数 ( $V_x = V_x(t)$ ) であることを特徴とする請求項 1 0 の方法。

【請求項 1 3】

上記パラメータは、器官と血リンパとの間の平衡係数  
( $K_{x,x} \in \{c, mu, fb, nc, gw\}$ )

10

、クチクラの表面とクチクラとの間の平衡係数 ( $K_{c/c_s}$ )、あるいは、内臓壁と内臓中身との間の平衡係数 ( $K_{g/c/g_w}$ ) であることを特徴とする請求項 1 0 の方法。

【請求項 1 4】

上記物理化学特性は、物質の水と燐脂質膜の間の分配係数、オクタノール／水分配係数、分子量、溶解度、および／またはこれらパラメータの組み合わせであることを特徴とする請求項 1 0 の方法。

【請求項 1 5】

上記物理化学特性は、Q S A R モデルまたはニューラルネットワークにより決定されることを特徴とする請求項 1 0 の方法。

20

【請求項 1 6】

上記少なくとも一つのパラメータの予測は、テスト物質の物理化学特性およびこれらテスト物質に対し実験的に得られたパラメータを含むデータベース (1 0 8) に基づくことを特徴とする請求項 1 0 の方法。

【請求項 1 7】

上記少なくとも一つのパラメータの予測は、物質の脂肪親和性および／または分子量から計算関数を用いて行われることを特徴とする請求項 1 0 の方法。

【請求項 1 8】

計算関数は、実験的に得られたパラメータ値の直線回帰に基づくことを特徴とする請求項 1 0 の方法。

30

【請求項 1 9】

昆虫の区画内の化学物質の濃度／時間プロフィールを予測するための生理学に基づいた薬物動態シミュレーションモデルであって物質に依存するパラメータを少なくとも一つ有するものを用いて、化学物質の薬物動態的振舞の計算を行うためのプログラムを記憶したデジタル記憶媒体において、

上記計算は、

物質に対する上記少なくとも一つのパラメータを予測するための予想モジュールに物質の物理化学特性を入力する工程と、

40

上記予測された少なくとも一つのパラメータに基づいて、化学物質の濃度／時間プロフィールの予測を行うシミュレーションモデルを用いてシミュレーションを実行する工程と、  
を含むことを特徴とするデジタル記憶媒体。

【請求項 2 0】

上記少なくとも一つのパラメータは、物質に対する区画の透過率と区画の有効表面積の積であることを特徴とする請求項 1 0 のデジタル記憶媒体。

【請求項 2 1】

上記少なくとも一つのパラメータは、区画間の質量輸送に対するレート係数 ( $\lambda_x = P_x A_x / V_x$ ) であり、昆虫の少なくとも一つの器官の容積 ( $V_x$ ) は、時間の関数 ( $V$

50

$x = V_x (t)$  )であることを特徴とする請求項 19 のデジタル記憶媒体。

【請求項 22】

上記少なくとも一つのパラメータは、器官と血リンパとの間の平衡係数  
 $(K_x, x \in \{c, mu, fb, nc, gw\})$

、クチクラの表面とクチクラとの間の平衡係数  $(K_{c/c_s})$  、あるいは、内臓壁と内臓中身との間の平衡係数  $(K_{g_c/g_w})$  であることを特徴とする請求項 19 のデジタル記憶媒体。

【請求項 23】

上記物理化学特性は、物質の水と燐脂質膜の間の分配係数、オクタノール／水分配係数、分子量、溶解度、および／またはこれらパラメータの組み合わせであることを特徴とする請求項 19 のデジタル記憶媒体。 10

【請求項 24】

上記プログラムとは別にあるいは該プログラムの一部として、物質の化学構造の記述子から上記物理化学特性を決定する Q S A R モデルまたはニューラルネットワークをさらに備えた請求項 19 のデジタル記憶媒体。

【請求項 25】

上記予測モジュールは、テスト物質の物理化学特性およびこれらテスト物質に対し実験的に得られたパラメータを含むデータベース (108) に基づくことを特徴とする請求項 19 のデジタル記憶媒体。 20

【請求項 26】

上記予測モジュールは、物質の脂肪親和性および／または分子量からパラメータの計算を行う計算関数を含むことを特徴とする請求項 29 のデジタル記憶媒体。

【請求項 27】

上記計算関数は、実験的に得られたパラメータ値の直線回帰に基づくことを特徴とする請求項 26 のデジタル記憶媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】 30

本発明は、生理学的モデルに基づいて昆虫内の化学物質の薬物動態的振舞を計算するためのコンピュータシステム、対応する方法、およびコンピュータプログラムプロダクトに関する。

【背景技術】

【0002】

従来技術として哺乳類の生理学的に基づいたモデルが多数知られている（非特許文献 1 参照。）。さらに、従来技術としてイモムシの生理学に基づいたモデルがある（非特許文献 2 参照。）。この場合、昆虫は、の個々の器官をそれぞれ表す区画を用いて記述される。個々の区画の「相互作用」は、イモムシに関する公知の生理機能から得られる。このモデルの重要なパラメータは、分配速度を決定する区画間の質量輸送に対するレート係数、および、器官と哺乳類の血流に対応する血リンパとの間の、熱力学的平衡における濃度比を与える器官分配係数である。 40

【0003】

こうした区画によるモデルを用いて、実験により決定されたある物質の薬物動態プロフィールを、レート係数および分配係数をマッチングさせることで過去にさかのぼって記述することは公知である（例えば、非特許文献 3 および 4 参照。）。

【非特許文献 1】チャニック (Charnick) その他、ジャー・ファーマコキン・ビオファーム (J. Pharmacokin. Biopharm.) 23, 217 (1995)

【非特許文献 2】グリーンウッド (Greenwood) その他、ペスティック・サイ (Pestic. Sci.) 30, 97 (1990)

【非特許文献3】ラガディック (Lagadic) その他、ペスティック・バイオケム・フィシオル (Pestic. Biochem. Physiol.) 45, 105 (1993)

【非特許文献4】ラガディック (Lagadic) その他、ペスティック・バイオケム・フィシオル (Pestic. Biochem. Physiol.) 48, 173 (1994)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

そこで、本発明は、昆虫内の化学物質の薬物動態的振舞を予測するコンピュータシステム、対応する方法、およびコンピュータプログラムプロダクトを提供することを目的とする。

10

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、昆虫内の化学物質の薬物動態的振舞の予測値を特に効率的に計算することを可能にする。本発明は特に、物理化学パラメータに基づいて昆虫内の化学物質の吸収、分配、および排泄の評価を可能にする。

【0006】

この目的のため、昆虫の生理学に基づく薬物動態シミュレーションモデルを用いて、昆虫の区画内の化学物質の濃度／時間プロフィールを予測する。シミュレーションモデルは、調査すべき物質に依存するパラメータを少なくとも一つ含む。シミュレーションモデルの一つまたはそれ以上のパラメータは、特定の物質に対して、該物質の一つまたはそれ以上の物理化学特性に基づいて予測される。

20

【0007】

こうした物理化学パラメータは、例えば、水と磷脂質膜との間の分配係数またはオクタノール／水分配係数により記述される物質の脂肪親和性、分子量、あるいは溶解度である。物質の関連する物理化学パラメータは、直接実験により決定したり、あるいは、Q S A R (Quantitative Structure Activity Relations) やニューラルネットワークなど公知の方法を用いて物質の化学構造の記述子から直接決定できる。

【0008】

後者の場合、本発明の方法を用いて、仮想物質すなわちまだ合成されていない物質でさえ、昆虫におけるその吸収特性および分配特性を考慮することで評価できる。さらに、物理化学特性と薬物動態特性との間に確立した関係に基づいて、殺虫剤物質の最適化のための一般基準を導くことができる。

30

【0009】

本発明に係る好適な実施形態では、区画間の質量輸送のレート係数は、物質に対する区画の透過性と区画の有効表面積の積に比例し、シミュレーションモデルの物質依存パラメータとして用いられる。したがって、シミュレーションモデルの各区画に対し、物質に対する関連区画の透過性および関連区画の有効表面積を含む物質依存パラメータがあるのが好適である。透過係数は、細胞膜を通る物質のフラックスを記述する量である。

【0010】

特に有利な点は、物質の物理化学特性に基づいてシミュレーションモデル用のパラメータを決定するために、さらなる実験的研究が不要であることであることよりもむしろ、さらに物質の物理化学特性に基づいて一つまたはそれ以上のパラメータを決定することである。この決定は、予め種々のテスト物質に対し実験で決定されたデータベースに基づいて行われる。データベースには、テスト物質に対し実験で決定されたシミュレーションモデルの物質依存パラメータと、テスト物質の物理化学特性とが含まれる。このデータベースは、調査すべき物質に対して、物質依存の一つまたはそれ以上のパラメータを予測するのに用いられる。

40

【0011】

本発明に係る好適な実施形態では、データベースから直線回帰により計算関数が得られる。例えば、計算関数は、脂肪親和性や分子量の関数である。したがって、調査すべき物

50

質に対するシミュレーションモデル用パラメータを予測するために、調査すべき物質の脂肪親和性および分子量を計算関数を用いて評価する必要があるだけで、これによりパラメータを得ることができる。その結果、予測されたパラメータを用いて、昆虫内の物質の吸収および排泄中の濃度／時間プロファイルの具体的なシミュレーションを実行することができる。

#### 【0012】

代わりに、直線回帰により得られる計算関数を用いる代わりに、公知の予測方法を用いてもよい。

#### 【0013】

特に有利なことは、所定数のテスト物質に関するデータベースが一旦得られた後は、他の物質に関して薬物動態的振舞のシミュレーションを行うために、追加の実験が不要であることである。これは、潜在的な殺虫剤に用いられる「候補」を、その薬物動態的振舞の観点から高処理量で評価できることを可能にする。したがって、新しい殺虫剤の調査、開発、および最適化を大きな加速度で行うことが可能である。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0014】

以下、本発明に係る好適な実施形態を図面を参照して詳細に説明する。

#### 【0015】

図1はコンピュータシステム100を示す。これは公知のパーソナルコンピュータ（PC）、ワークステーション、あるいはクライアント／サーバシステムが可能である。コンピュータシステム100はシミュレーションモデル102を備える。これは、生理学に基づく昆虫の薬物動態モデルである。この目的のために、シミュレーションモデル102は、昆虫の区画を表し、したがって昆虫の区画内の物質に関する濃度／時間プロファイルの予測を可能にする。

#### 【0016】

シミュレーションモデル102は、記述すべき昆虫の種類にのみ依存する生理学的パラメータ104と、一つまたはそれ以上の物質依存パラメータ106とを含む。したがって、濃度／時間プロファイルのシミュレーション計算を実行するために、評価すべき物質に対する物質依存パラメータ106のパラメータ値を入力することが必要である。シミュレーションモデル102の一実施形態の例は、図3および4を参照して以下で詳述する。

#### 【0017】

コンピュータシステム100はさらにデータバンク108を備える。データバンク108は、昆虫内のテスト物質の薬物動態的振舞の実験的研究に基づいて得られたデータベースを記憶するために用いられる。予め実験により調査された各テスト物質に対し、データバンク108には、関連するテスト物質に対し実験により決定された一つまたはそれ以上のパラメータ値と、関連するテスト物質の少なくとも一つの物理化学特性が含まれる。

#### 【0018】

データバンク108に記憶された上記データベースは、予測モジュール110において、新たに調査すべき物質に対するパラメータ値の予測のための基礎をなす。例えば、直線回帰法により、データバンク108に記憶されたデータベースから計算規則が得られる。この規則は、調査すべき物質の物理化学特性、例えば脂肪親和性や分子量から、シミュレーションモデル102を用いてシミュレーションを実行するのに必要な物質依存パラメータ値を獲得することを可能とする。

#### 【0019】

コンピュータシステム100はさらに、調査すべき物質の物理化学特性を入力するための入力／出力モジュール112を備える。シミュレーションされた濃度／時間プロファイルはさらに、入力／出力モジュール112を介して出力される。

#### 【0020】

入力／出力モジュール112は、現実中存在する物質または例えば潜在的な殺虫剤など仮想の物質の記述子とそれらの物理化学特性とを含むデータバンクに接続してもよい。合

10

20

30

40

50

成されていない仮想の物質の場合、コンピュータシステム 100 への入力に必要な物理化学特性を、例えば Q S A R やニューラルネットワークなど公知の方法を用いてテスト物質の化学構造の記述子から直接決定してもよい。仮想物質の場合、物理化学特性の代わりに、記述子を入力／出力モジュール 112 を介して入力してもよい。この場合、物理化学特性は、記述子に基づいて、予測モジュール 110 用の入力値としてコンピュータシステム 100 自体において決定される。

#### 【0021】

シミュレーション結果は、入力／出力モジュール 112 を介して例えばデータバンクに入力され、これによりシミュレーション結果を後で評価できるようにする。

#### 【0022】

図 2 は対応するフローチャートを示す。ステップ 200 で、調査すべき物質の物理化学特性を入力する。物理化学特性は、例えば、物質の脂肪親和性や分子量である。

#### 【0023】

ステップ 202 で、物質に対するシミュレーションモデルの物質依存パラメータのパラメータ値を、評価すべき物質の物理化学特性をベースにしたデータベースを基礎として計算する。このデータベースには、種々のテスト物質に対して予め実験により決定したパラメータ値が含まれる。この計算はステップ 202 で実行される。

#### 【0024】

ステップ 204 で、ステップ 202 で計算されたパラメータをシミュレーションモデルに入力する。続いて、シミュレーションモデルにおいて、昆虫の区画内での調査すべき物質の濃度／時間プロファイルの計算を行う。ステップ 206 で、この濃度／時間プロファイルを出力し、評価が可能となる。

#### 【0025】

パラメータ値の予測用にできる限り意味のあるデータベースを決定するために、実験的にデータベースを決定するのに用いられるテスト物質は、化学的にできるだけ多様であるのが有利である。パラメータ値を予測すべき調査対象となる新しい物質は、テスト物質により表されるテスト空間内にあるのが好ましい。

#### 【0026】

図 3 は、例として、イモムシ用の生理学的モデルを示す。この生理学的モデルは、Greenwood らにより与えられるモデルに基づいている（上の記載参照）。

#### 【0027】

モデルはイモムシの次の 8 つの区画を含む。血リンパ (h1) 300、脂肪体 (fb) 302、筋肉 (ms) 304、クチクラ表面 (cs) 306、クチクラ (c) 308、内臓壁 (gw) 310、内臓中身 (gc) 312、神経束 (nc)。評価すべき物質は、クチクラ 308 を介して局所的、あるいは、内臓を介した経口または直接注射を介して血リンパ 300 内に投与される。

#### 【0028】

血リンパ 300 は、哺乳類の血と同様、種々の器官の間の主要輸送相(phase)として機能する。

#### 【0029】

代謝は、クチクラ 308 でレート  $k_c$ 、血リンパ 300 でレート  $k_{h1}$ 、内臓壁 310 でレート  $k_{gw}$  で行われる。排泄はレート  $k_{gc}$  で行われる。

#### 【0030】

血リンパ 300 は、区画により記述されるイモムシ器官と接触状態にある自由に循環する液体としてモデル化される。区画間の輸送プロセスは、受動拡散により、レートを制限するステップとしての膜の透過とともに行われる。区画間の質量輸送のレート係数  $\lambda_x$  は、透過率と表面積の積  $P_x A_x$  および器官の容積  $V_x$  により

$$\lambda_x = \frac{P_x A_x}{V_x} \quad x \in \{c, mu, fb, nc, gw\} \quad (1)$$

10

20

30

40

50

として決定される。ここで、

$P_x$  物質に対する器官 X の膜（壁）の透過率

$A_x$  器官 X の膜（壁）の表面積

$c$  クチクラ

$mu$  筋肉

$fb$  脂肪体

$nc$  神経束

$gw$  内臓壁

#### 【0031】

この場合、平衡状態は、 $t_x \gg V_x / (P_x A_x)$  経過後に到達する。この場合、平衡状態での周辺区画の濃度の比は、 $K_x / h_l$  として定義される血リンパに関連する分配係数  $K_x$  により

$$K_x = \frac{C_x}{C_{hl}} \quad x \in \{c, mu, fb, nc, gw\} \quad (2)$$

として決定される。したがって、 $K_x$  は、平衡状態での血リンパと器官  $x$  との間の物質の分配係数である。

#### 【0032】

加えて、クチクラ 306 の表面とクチクラの間の分配係数 ( $K_c / c_s$ )、および、内臓壁 310 と内臓中身の間の分配係数 ( $K_{gc} / g_w$ ) は、既知である必要がある。

#### 【0033】

Greenwoodらによる 8 つの区画を有する既知モデルは、  
種々の投与形態（血リンパに経口、局所、あるいは注射により行う）  
食物通路を介した食物の「オープンループ」質量輸送  
幼虫の成長による器官容積の時間依存性  
を考慮して修正されている。

#### 【0034】

図 3 の生物物理モデルに基づいて、イモムシの各器官  $x$  に対し、質量平衡関係を、微分方程式により記述できる。このような質量平衡関係は、付録において、イモムシの器官に対し与えられている（式 A 1 ～ A 8）。

#### 【0035】

イモムシの器官の質量平衡関係を使って薬物動態プロファイルを計算するには、計 23 個のパラメータ値が既知である必要がある。それらは、

器官容積  $V_x$ （8 つのパラメータ値、および、幼虫成長によるそれらの時間変動を記述するための他のパラメータ値）

血リンパ 300 と周辺区画 ( $c, mu, fb, nc, gw$ ) との間の物質の分配係数  $K_x$

クチクラ表面とクチクラの間の分配係数、および、内臓壁と内臓中身の間の分配係数

評価すべき物質が代謝している場合におけるクチクラ、血リンパ、内臓壁の代謝レート定数

区画 ( $c, mu, fb, nc, gw$ ) 間の質量輸送に対するレート係数  $\lambda_x = [P_x A_x] / V_x$  である。

#### 【0036】

分配係数、および、透過率－表面積の積したがってレート係数は、昆虫の生物学的パラメータ、および、評価すべき物質の物理化学特性に依存する。代謝レート定数も物質に特異的である。

#### 【0037】

器官容積は公知の方法により実験的に決定できる。血リンパと各器官  $x$  の間の物質の分配係数  $K_x$  は、次のように計算できる。

10

20

30

40

50



$$K_x = \frac{K_{x/H_2O}}{K_{hl/H_2O}} \quad K_{x/H_2O} = f_{water,x} + K_{fat} f_{fat,x} + K_{protein} f_{protein,x} \quad (3)$$

ここで、

$K_{fat}$  = 平衡状態での水と脂肪の間の物質の分配係数（脂肪親和性）

$K_{protein}$  = 平衡状態での水とタンパク質の間の物質の分配係数

$f_{water,x}$  = 区画  $x$  での水の容量分率

$f_{fat,x}$  = 区画  $x$  での脂肪の容量分率

$f_{protein,x}$  = 区画  $x$  でのタンパク質の容量分率

【0038】

物質の膜親和力（MA）あるいは代わりにオクタノール／水分配係数（ $K_{ow}$ ）は、分配係数  $K_{fat}$  の概算値として用いることができる。分配係数  $K_{protein}$  は、例えば、人間の血清アルブミンの結合定数（ $K_d^{HSA} [mmol]$ ）とタンパク質の分子量（65 kDa）とから

$$HSA = \frac{1}{K_d^{HSA}} / 65 \quad (4)$$

と決定してもよい。

【0039】

式3は、脂肪の分率およびタンパク質の分率を組み合わせることによって一つの器官分率で

$$K_x = \frac{K_{x/H_2O}}{K_{hl/H_2O}} \quad K_{x/H_2O} = f_{water,x} + (1 - f_{water,x}) K_{fat} \quad (5)$$

と簡単化できる。

【0040】

区画間の質量輸送のレート定数は、レート定数を実験的な薬物動態データとマッチングし、テスト物質の物理化学特性と相関させることで、これらテスト物質に対し実験的に決定される。

【0041】

近似的には、物質に対する透過係数  $P$  は全ての器官  $x$  で同一、すなわち全ての器官  $x$  に対して  $P_x = P$  であると仮定できる。但し、クチクラを除く。さらに、 $P$  は、物質の脂肪親和性（ $K_{fat} = MA$  または  $K_{fat} = K_{ow}$ 、すなわちオクタノール／水分配係数）と膜拡散係数  $D_{mem}$  とに比例している。

$$P \propto K_{fat} D_{mem} \quad (6)$$

【0042】

膜拡散係数の物質の分子量（MW）に対する依存度は、指数関係により

$$D_{mem} \propto MW^{-s_{mem}} \quad (7)$$

と記述される。

【0043】

式6、7を結合して

$$P = \alpha K_{fat} MW^{-s_{mem}} \quad (8)$$

とできる。ここで、 $\alpha$  は定数である。等式1を用いて、区画間の質量輸送のレート定数は、以下のように表現できる。

$$\lambda_x = \alpha \frac{A_x}{V_x} K_{fat} MW^{-s_{mem}} \quad (9)$$

【0044】

この対数をとることにより

$$\text{Log} \left( \frac{\lambda_x}{K_{fat}} \right) = \text{Log} \left( \alpha \frac{A_x}{V_x} \right) - s_{me_m} \text{Log} (MW) \quad (10)$$

が得られる。

【0045】

図4は、種々の区画に関して複数のテスト物質の分子量MWに対する $\lambda_x / K_{fat}$ の2重対数を示す。図4はまた、測定点から直線回帰を用いて得られた最適適合直線を示す。

【0046】

したがって、直線回帰により、実験的に決定されたデータベースから、傾斜 $s_{me_m}$ および切片 $\alpha A_x / V_x$ を決定できる。これにより、新しい物質、しかも仮想の物質であっても、脂肪親和性( $K_{fat}$ )および分子量MWのみに基づいて、量 $\lambda_x$ を計算することのできる計算規則が得られる。式8, 9に基づいて $P \cdot A_x$ が得られる。この物質依存パラメータ、並びに、平衡分配係数 $K_x$ すなわち式(3)と(5)の $K_c / c_s$ および $K_{gc} / g_w$ に基づいて、付録の等式系を例えば数値的に解くことができ、個々の区画における調査すべき物質の時間/濃度プロフィールが得られる。

【0047】

(付録)

イモムシに対する薬物動態シミュレーションモデル用等式系

$$(cs) \quad V_{cs} \frac{dC_{cs}}{dt} = -[PA]_c (C_{cs} - \frac{C_s}{K_{c/cs}}) \quad (A1)$$

$$(c) \quad V_c \frac{dC_c}{dt} = [PA]_c (C_{cs} - \frac{C_s}{K_{c/cs}}) + [PA]_c (C_{hl} - \frac{C_c}{K_c}) - k_c C_c \quad (A2)$$

$$(hl) \quad V_{hl} \frac{dC_{hl}}{dt} = -\sum_x [PA]_x (C_{hl} - \frac{C_x}{K_x}) - k_{hl} C_{hl} \quad (x \in \{c, mu, fg, nc, gw\}) \quad (A3)$$

$$(mu) \quad V_{mu} \frac{dC_{mu}}{dt} = [PA]_{mu} (C_{hl} - \frac{C_{mu}}{K_{mu}}) \quad (A4)$$

$$(fb) \quad V_{fb} \frac{dC_{fb}}{dt} = [PA]_{fb} (C_{hl} - \frac{C_{fb}}{K_{fb}}) \quad (A5)$$

$$(nc) \quad V_{nc} \frac{dC_{nc}}{dt} = [PA]_{nc} (C_{hl} - \frac{C_{nc}}{K_{nc}}) \quad (A6)$$

$$(gw) \quad V_{gw} \frac{dC_{gw}}{dt} = [PA]_{gw} (C_{hl} - \frac{C_{gw}}{K_{gw}}) - [PA]_{gw} (C_{gw} - \frac{C_{gc}}{K_{gc/gw}}) - k_{gw} C_{gw} \quad (A7)$$

10

20

30

40

$$(gc) \quad V_{gc} \frac{dC_{gc}}{dt} = [PA]_{gw} (C_{gw} - \frac{C_{gc}}{K_{gc/gw}}) \quad (48)$$

$C_x$  : 区画  $x$  内の物質の濃度

$V_x$  : 区画  $x$  の容量 ; 容量は、実験的に決定された関数にしたがって時間変化してもよい ( $V_x(t)$ )

$[PA]_x$  : 区画  $x$  の透過率と表面積の積

$K_{x/v}$  : 区画  $x$  と  $y$  との間の分配係数

$K_x \equiv K_{x/hl}$  : 器官  $x$  と血リンパとの間の分配係数

$K_x$  : 代謝に対するレート定数 ( $x = c, hl, gw$ )

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】本発明に係るコンピュータシステムの一実施形態のブロック図を示す。

【図2】本発明に係る方法の一実施形態のフローチャートを示す。

【図3】本発明に係るシミュレーションモデル用のベースとしての生理学に基づくイモムシのモデルを、物質依存のパラメータとともに示す。

【図4】計算関数を決定するために、直線回帰を実行するための図3のシミュレーションモデルに対して得られた新たなデータベースを示す。

【符号の説明】

【0049】

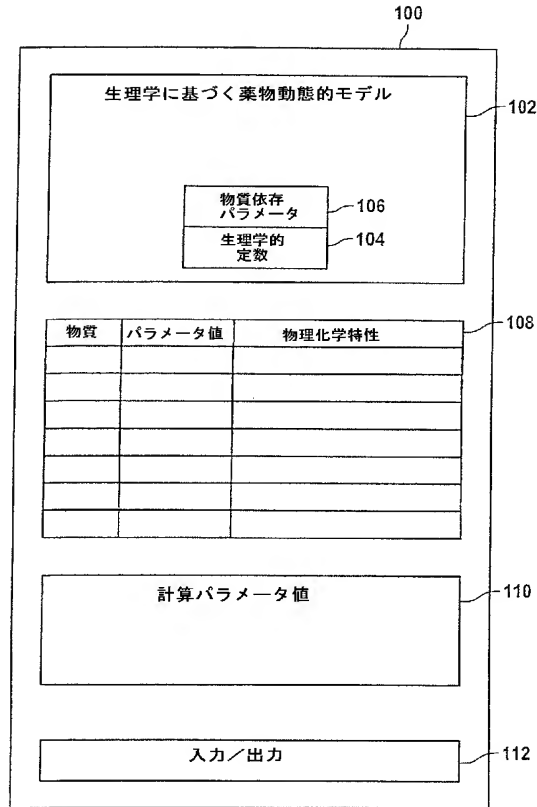
- 100 コンピュータシステム
- 102 シミュレーションモデル
- 104 生理学的定数
- 106 物質依存パラメータ
- 108 データベース
- 110 予測モジュール
- 112 入力／出力モジュール
- 300 血リンパ ( $hl$ )
- 302 脂肪体 ( $fb$ )
- 304 筋肉 ( $mu$ )
- 306 クチクラの表面 ( $cs$ )
- 308 クチクラ ( $c$ )
- 310 内蔵壁 ( $gw$ )
- 312 内臓中身 ( $gc$ )
- 314 神経束 ( $nc$ )

10

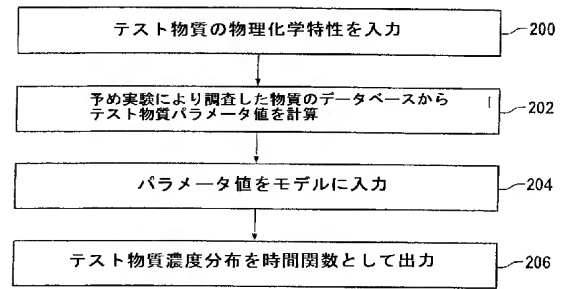
20

30

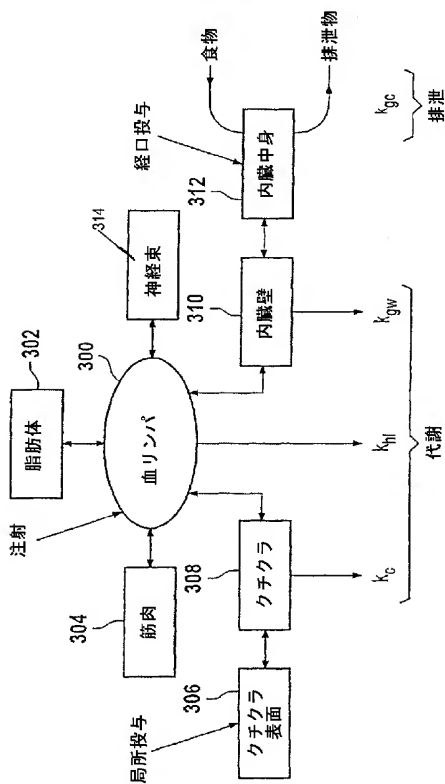
【図 1】



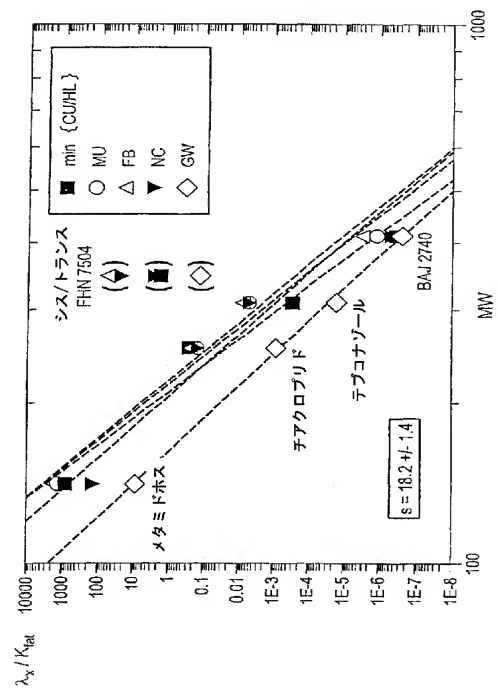
【図 2】



【図 3】



【図 4】



---

フロントページの続き

(72)発明者 ヴァルター・シュミット

ドイツ連邦共和国 4 1 4 7 0 ノイス、アム・レーマーヴェーク 1 9 番

Fターム(参考) 4H011 AC01

## 【外国語明細書】

**Computer System and Method for Calculating a Pharmacokinetic Behavior of a Chemical Substance in Insects**

The invention relates to a computer system for calculating a pharmacokinetic behavior of a chemical substance in insects on the basis of a physiological model, as well as to a corresponding method and computer program  
5 product.

**Background of the invention**

Many physiologically based models for mammals are known from the prior art (for example, Charnick et al., J. Pharmacokin Biopharm. 23, 217 (1995)). A physiologically based model for caterpillars is furthermore known from the prior art  
10 (Greenwood et al., Pestic. Sci. 30, 97 (1990)). The insect is in this case described by compartments, which each represent an individual organ of the insect. The “interconnection” of the individual compartments is obtained from the known physiology of caterpillars. The essential parameters of this model are the rate  
15 coefficients for inter-compartmental mass transport, which determine the speed of the distribution, and the organ distribution coefficients, which give the concentration ratio in thermodynamic equilibrium between the respective organ and the haemolymph, which corresponds to the blood fluid in mammals.

It is known from the prior art to use such compartmental models in order to describe an experimentally determined pharmacokinetic profile of a substance  
20 retrospectively, by matching the rate coefficients and the distribution coefficients (for example, Lagadic et al., Pestic. Biochem. Physiol. 45, 105 (1993) & Pestic. Biochem. Physiol. 48, 173 (1994)).

It is therefore an object of the invention to provide a computer system for predicting the pharmacokinetic behavior of a chemical substance in an insect, as well  
25 as a corresponding method and computer program product.

The invention makes it possible, in a particularly efficient way, to calculate a prediction of the pharmacokinetic behavior of a chemical substance in an insect. In particular, the invention makes it possible to estimate the absorption, distribution and the excretion of chemical substances in insects on the basis of  
30 physicochemical parameters.

### Summary of the invention

To this end, a physiologically based pharmacokinetic simulation model of an insect is used to predict concentration/time profiles of a chemical substance in the compartments of the insect. The simulation model contains at least one parameter which is dependent on the substance to be studied. The parameter or parameters of the simulation model are, for a particular substance, predicted on the basis of one or more of the physicochemical properties of the substance.

These physicochemical parameters are, for example, the lipophilicity of the substance, described by the distribution coefficient between water and phospholipid membranes or the octanol/water distribution coefficient, the molecular weight or the solubility. The relevant physicochemical parameters of the substance may either be determined by straightforward experiments or determined directly from the descriptor of the chemical structure of the substance by means of methods which are known per se, such as QSAR = Quantitative Structure Activity Relations, or neural networks.

In the latter case, it is even possible to evaluate virtual substances by the method according to the invention, that is to say substances which have not yet been synthesized, with respect to their absorption properties and distribution properties in insects. Owing to the established relationship between physicochemical properties and pharmacokinetic properties, it is furthermore possible to derive general criteria for the optimization of insecticidal agents.

According to a preferred embodiment of the invention, the rate coefficient of the inter-compartmental mass transport, which is proportional to the product of the permeability for the substance and the effective surface area of the compartments, is used as a substance-dependent parameter of the simulation model. For each compartment of the simulation model, there is hence preferably a substance-dependent parameter which contains the permeability of the relevant compartment for the substance and the effective surface area of the relevant compartment. The permeability coefficient is a measure for the describing substance flux across the cellular membrane.

It is particularly advantageous that no further experimental studies are needed to determine the parameters for the simulation model based on a physicochemical property of the substance, but rather that the parameter or parameters can be determined on the basis of the physicochemical property of the

substance. This determination is carried out on the basis of a database, which has been previously determined experimentally for various test substances. The database contains the substance-dependent parameters of the simulation model which have been experimentally determined for the test substances, as well as the physicochemical properties of the test substances. This database is used to predict the substance-dependent parameter or parameters for a substance to be studied.

According to a preferred embodiment of the invention, a calculation function is obtained from the database by a linear regression. For example, the calculation function is a function of the lipophilicity and the molecular weight. To predict a parameter for the simulation model for a substance to be studied, it is hence merely necessary for the lipophilicity and the molecular weight of the substance to be studied to be evaluated with the calculation function, in order to obtain the parameter. With the predicted parameter, it is then possible to carry out a concrete simulation of concentration/time profiles during absorption and excretion of the substance in the insect.

Alternatively, other prediction methods which are known per se may also be used instead of the calculation function obtained by linear regression.

It is particularly advantageous that, after a database has been determined once for a particular number of test substances, no additional experiments are then needed for simulation of the pharmacokinetic behavior of further substances. This makes it possible to assess "candidates" for potential insecticides in respect of their pharmacokinetic behavior with a high throughput. Significant acceleration for research, development and optimization of new insecticides is therefore possible.

#### Brief description of the drawings

Preferred embodiments of the invention will be explained in more detail below with reference to the drawings, in which:

Figure 1 shows a block diagram of an embodiment of a computer system according to the invention,

Figure 2 shows a flow chart of an embodiment of the method according to the invention,

Figure 3 shows a physiologically based model of a caterpillar as a basis for a simulation model according to the invention with a substance-dependent parameter,



Figure 4 shows a diagram representing the database obtained for the simulation model of Figure 3 for carrying out a linear regression, in order to determine a calculation function.

Figure 1 shows a computer system 100. It may be a conventional  
5 personal computer (PC), a workstation or a client/server system.

The computer system 100 has a simulation model 102. This is a physiologically based pharmacokinetic model of an insect. To this end, the simulation model 102 represents the compartments of the insect, and hence makes it possible to predict concentration/time profiles of a substance in the compartments of  
10 the insect.

The simulation model 102 involves physiological parameters, 104 which depend only on the type of insect to be described, as well as one or more substance-dependent parameters 106. To carry out a simulation calculation of concentration/time profiles, it is hence necessary to input the parameter value of the  
15 substance-dependent parameter 106 for the substance to be evaluated. A concrete example of an embodiment of the simulation model 102 will be explained in more detail below with reference to Figures 3 and 4.

The computer system 100 furthermore has a databank 108. The databank 108 is used for storing a database, which have been obtained on the basis of  
20 experimental studies of the pharmacokinetic behavior of test substances in the insect. For each of the test substances previously studied experimentally, the databank 108 contains the parameter value or values which have been experimentally determined for the relevant test substance, as well as at least one physicochemical property of the relevant test substance.

25 This database stored in the databank 108 forms the basis of the prediction of the parameter value for a new substance to be studied in the prediction module 110. A calculation rule, which makes it possible to obtain the substance-dependent parameter value needed for carrying out the simulation with the simulation model 102 from a physicochemical property of a substance to be studied, for example its  
30 lipophilicity or its molecular weight, is for example obtained by a linear regression method from the database stored in the databank 108.

The computer system 100 furthermore has an input/output module 112 for input of the physicochemical property of a substance to be studied. The simulated concentration/time profiles are furthermore output via the input/output module 112.

The input/output module 112 may be coupled to a databank which contains descriptors of substances which actually exist or virtual substances, for example potential insecticides, and their physicochemical properties. In the case of virtual substances which have not yet been synthesized, the physicochemical property required for input into the computer system 100 may be determined directly from the descriptor of the chemical structure of the test substance by means of methods which are known per se, such as QSAR, or neural networks. In the case of virtual substances, the descriptor instead of the physicochemical property may also be input via the input/output module 112. On the basis of the descriptor, the physicochemical property is then determined as an input quantity of the prediction module 110 in the computer system 100 itself.

The simulation results are, for example, input into the database via the input/output module 112 so that evaluation of the simulation results can be carried out at a later time.

Figure 2 shows a corresponding flow chart. In step 200, a physicochemical property of a substance to be studied is input. The physicochemical property is, for example, the lipophilicity or the molecular weight of the substance.

In step 202, the parameter values of the substance-dependent parameters of the simulation model for the substance are calculated on the basis of a database based on the physicochemical property of the substance to be assessed. This database contains parameter values previously determined experimentally for various test substances. This calculation is carried out in step 202.

In step 204, the parameters calculated in step 202 are input into the simulation model. The calculation of concentration/time profiles of the substance to be studied in the compartments of the insect is then carried out there. In step 206, these concentration/time profiles are output and can then be evaluated.

In order to determine a database which is as meaningful as possible for prediction of the parameter values, it is advantageous if the test substances used to experimentally determine the database are as chemically diverse as possible. A new substance to be studied, for which the parameter values are to be predicted, should preferably lie within the test space represented by the test substances.

Figure 3 shows, by way of example, a physiological model for a caterpillar. This physiological module is based on the model given by Greenwood et al. (see above).

The model involves the following eight compartments of the caterpillar: haemolymph (hl) 300, fat body (fb) 302, muscle (ms) 304, surface of the cuticle (cs) 306, cuticle (c) 308, gut wall (gw) 310, gut content (gc) 312 and nerve bundle (nc). A substance to be studied is applied either topically via the cuticle 308, orally via the gut or by direct injection into the haemolymph 300.

Like the blood in mammals, the haemolymph 300 is used as the main transport phase between the various organs.

Metabolism takes place at the rate  $k_c$  in the cuticle 308, at the rate  $k_{hl}$  in the haemolymph 300 and at the rate  $k_{gw}$  in the gut wall 310. The excretion takes place at the rate  $k_{gc}$ .

The haemolymph 300 is modeled as a freely circulating liquid, which is in contact with the caterpillar organs described by the compartments. Transport processes between the compartments take place by passive diffusion, with permeation through the membranes as the rate-limiting step. The rate coefficients  $\lambda_x$  of the mass transport between the compartments are determined by the permeability-surface area product  $P_x A_x$  and the volume  $V_x$  of the organs:

$$\lambda_x = \frac{P_x A_x}{V_x} \quad (x \in \{c, mu, fb, nc, gw\}) \quad (1)$$

where

$P_x$  = Permeability of the membrane (walls) of organ X for the substance, and  
 $A_x$  = surface area of the membrane (walls) of organ X.

$c$  = cuticle,

$mu$  = muscle,

$fb$  = fat body,

$nc$  = nerve bundle

$gw$  = gut wall

The equilibrium state is in this case reached after a time  $t_x \gg V_x/(P_x A_x)$ . The ratio of the concentrations in the peripheral compartments in the equilibrium state is in this case determined by the distribution coefficients related to the haemolymph  $K_x$  is defined as  $K_{x/hl}$ :

$$K_x = \frac{C_x}{C_{hl}} \quad (x \in \{c, mu, fb, nc, gw\}) \quad (2)$$

$K_x$  is hence the distribution coefficient of a substance between the haemolymph and the organ  $x$  in the equilibrium state.

In addition, the distribution coefficients between the surface of the cuticle and the cuticle ( $K_{c/cs}$ ) as well as the distribution coefficient between the gut wall and the gut content ( $K_{gc/gw}$ ) must be known.

The model with eight compartments which is known from Greenwood et al. has been modified in order to take account of

- different types of application (oral, topical or by injection into the haemolymph),
- an "open-loop" mass transport of food through the alimentary canal and
- the time dependency of the organ volumes due to the larval growth.

On the basis of this biophysical model of Figure 3, it is possible to describe a mass equilibrium relation for each organ  $x$  of the caterpillar by a differential equation. Such mass equilibrium relations are given for the organs of the caterpillar in the appendix (Formulae A1 to A8).

In order to calculate a pharmacokinetic profile by means of the mass equilibrium relations of the organs of the caterpillar, a total of 23 parameter values must be known. They are

- the organ volumes  $V_x$  (eight parameter values as well as additional parameter values for describing their time variations due to the larval growth),
- the distribution coefficients  $K_x$  of the substance between the haemolymph and the peripheral compartments (c, mu, fb, nc and gw),
- the distribution coefficients between the surface of the cuticle and the cuticle, as well as between the gut wall and the gut content,
- the metabolic rate constants in the cuticle, the haemolymph and the gut wall, in the event that the substance to be studied is metabolized, and
- rate coefficients  $\lambda_x = [P_x A_x]/V_x$  for the mass transport between the compartments (c, mu, fb, nc and gw).

The distribution coefficients as well as the permeability-surface area products, and therefore the rate coefficients, depend on physiological parameters of the insect, as well as on the physicochemical properties of the substance to be studied. The metabolic rate constants are furthermore substance-specific.

The organ volumes can be experimentally determined by methods which are known per se. We can calculate the distribution coefficients  $K_x$  of the substance between the haemolymph and each organ  $x$  as follows:

$$K_x = \frac{K_{x/H_2O}}{K_{hl/H_2O}} \quad \text{with} \quad K_{x/H_2O} = f_{water,x} + K_{fat} f_{fat,x} + K_{protein} f_{protein,x} \quad (3)$$

5 in which

$K_{fat}$  = distribution coefficient of the substance in equilibrium between water and fat (lipophilicity)

$K_{protein}$  = distribution coefficient of the substance in equilibrium between water and protein

10  $f_{water,x}$  = volume fraction of water in compartment  $x$ ,

$f_{fat,x}$  = volume fraction of fat in compartment  $x$ ,

$f_{protein,x}$  = volume fraction of protein in compartment  $x$ .

The membrane affinity (MA) or, alternatively, the octanol/water distribution coefficient ( $K_{o/w}$ ) of the substance can be used as an estimate of the distribution coefficients  $K_{fat}$ . The distribution coefficient  $K_{protein}$  may, for example, be determined from the binding constants of human serum albumin ( $K_d^{HSA}$  in [mmol]) and the molecular weight of the protein (65 kDa):

$$HSA = \frac{1}{K_d^{HSA}} / 65 \quad (4)$$

20 Formula 3 can be simplified by combining the fat and protein fractions in a single organic fraction:

$$K_x = \frac{K_{x/H_2O}}{K_{hl/H_2O}} \quad \text{with} \quad K_{x/H_2O} = f_{water,x} + (1 - f_{water,x}) K_{fat} \quad (5)$$

The rate constants of the mass transport between the compartments are experimentally determined for the test substances by matching them to experimental pharmacokinetic data and correlating them with the physicochemical properties of the test substances.

As an approximation, it may be assumed that the permeability coefficient  $P$  for the substance is identical for all the organs  $x$ , in that is to say  $P_x = P$  for all the organs  $x$ , with the exception of the cuticle. Furthermore,  $P$  is proportional to the

lipophilicity ( $K_{\text{fat}} = MA$  or  $K_{\text{fat}} = K_{\text{o/w}}$ , that is to say the octanol/water distribution coefficient) and the membrane diffusion coefficient  $D_{\text{mem}}$  of the substance:

$$P \propto K_{\text{fat}} D_{\text{mem}} \quad (6)$$

The dependency of the membrane diffusion coefficient on the molecular weight (MW) of the substance is described by means of an exponential relation:

$$D_{\text{mem}} \propto MW^{-s_{\text{mem}}} \quad (7)$$

Formulae 6 and 7 can be combined with one another, so that

$$P = \alpha K_{\text{fat}} MW^{-s_{\text{mem}}} \quad (8)$$

results, in which  $\alpha$  is a constant. By means of Equation 1, the rate constants of the mass transport between the compartments can be expressed as follows:

$$\lambda_x = \alpha \frac{A_x}{V_x} K_{\text{fat}} MW^{-s_{\text{mem}}} \quad (9)$$

the following is obtained from this by taking a logarithms

$$\text{Log}\left(\frac{\lambda_x}{K_{\text{fat}}}\right) = \text{Log}\left(\alpha \frac{A_x}{V_x}\right) - s_{\text{mem}} \text{Log}(MW) \quad (10)$$

Figure 4 shows a corresponding logarithm/logarithm representation of  $\lambda_x/K_{\text{fat}}$  against the molecular weight MW of a plurality of test substances for various compartments. Figure 4 likewise shows the best-fit lines obtained by linear regressions through the measurement points.

By means of linear regression, it is hence possible to determine the slope  $s_{\text{mem}}$  as well as the intercept  $\alpha A_x/V_x$  from the experimentally determined database. A calculation rule has therefore be obtained which makes it possible to calculate the quantity  $\lambda_x$  of a new substance, even a virtual one, merely on the basis of the lipophilicity ( $K_{\text{fat}}$ ) and molecular weight MW.  $P \cdot A_x$  is hence obtained on the basis of Formulae 8 and 9. On the basis of this substance-dependent parameter, as well as the equilibrium distribution coefficients  $K_x$  or  $K_{\text{c/cs}}$  and  $K_{\text{gc/gw}}$  from Eqs (3) and (5) respectively, it is hence possible to solve the system of equations in the appendix, for example numerically, and the time/concentration profiles of the substance to be studied in the individual compartments are obtained.

Appendix

System of equations of the pharmacokinetic simulation model for the caterpillar

$$(cs) \quad V_{cs} \frac{dC_{cs}}{dt} = -[PA]_c (C_{cs} - \frac{C_c}{K_{c/cs}}) \quad (A1)$$

$$(c) \quad V_c \frac{dC_c}{dt} = [PA]_c (C_{cs} - \frac{C_c}{K_{c/cs}}) + [PA]_c (C_{hl} - \frac{C_c}{K_c}) - k_c C_c \quad (A2)$$

$$(hl) \quad V_{hl} \frac{dC_{hl}}{dt} = - \sum_x [PA]_x (C_{hl} - \frac{C_x}{K_x}) - k_{hl} C_{hl} \quad (x \in \{c, mu, fb, nc, gw\}) \quad (A3)$$

$$(mu) \quad V_{mu} \frac{dC_{mu}}{dt} = [PA]_{mu} (C_{hl} - \frac{C_{mu}}{K_{mu}}) \quad (A4)$$

$$(fb) \quad V_{fb} \frac{dC_{fb}}{dt} = [PA]_{fb} (C_{hl} - \frac{C_{fb}}{K_{fb}}) \quad (A5)$$

$$(nc) \quad V_{nc} \frac{dC_{nc}}{dt} = [PA]_{nc} (C_{hl} - \frac{C_{nc}}{K_{nc}}) \quad (A6)$$

$$(gw) \quad V_{gw} \frac{dC_{gw}}{dt} = [PA]_{gw} (C_{hl} - \frac{C_{gw}}{K_{gw}}) - [PA]_{gw} (C_{gw} - \frac{C_{gc}}{K_{gc/gw}}) - k_{gw} C_{gw} \quad (A7)$$

$$(gc) \quad V_{gc} \frac{dC_{gc}}{dt} = [PA]_{gw} (C_{gw} - \frac{C_{gc}}{K_{gc/gw}}) \quad (A8)$$

5

$C_x$ : concentration of the substance in compartment  $x$ ,

$V_x$ : volume of compartment  $x$ ; the volume may be time-variant according to an experimentally determined function ( $V_x(t)$ ),

$[PA]_x$ : permeability-surface area product of compartment  $x$ ,

10  $K_{x/y}$ : distribution coefficient between compartments  $x$  and  $y$ ,

$K_x \equiv K_{x/hl}$ : distribution coefficient between organ  $x$  and haemolymph,

$K_x$ : rate constants for the metabolism ( $x = c, hl, gw$ )

List of References

	Computer system	100
	Simulation model	102
	Physiological constants	104
5	Substance-dependent parameter	106
	Database	108
	Prediction module	110
	Input/output module	112
	haemolymph (hl)	300
10	Fat body (fb)	302
	Muscle (mu)	304
	Surface of the cuticle (cs)	306
	Cuticle (c)	308
	Gut wall (gw)	310
15	Gut content (gc)	312
	Nerve bundle (nc)	314



We claim:

1. A computer system for calculating a pharmacokinetic behavior of a chemical substance in an insect, comprising:
  - a physiologically based pharmacokinetic simulation model (102) of said insect for predicting concentration/time profiles of the chemical substance in compartments of the insect, the simulation model having at least one parameter which is dependent on the substance,
  - a prediction module (110) for predicting the at least one parameter on the basis of a physicochemical property of the substance.
2. Computer system according to Claim 1, wherein the at least one parameter is the product of the permeability for the substance and the effective surface area of the compartments.
3. Computer system according to Claim 1, wherein said at least one parameter is the rate coefficient for inter-compartmental mass transport ( $\lambda_x = P A_x/V_x$ ), the volume of at least one of the organs of the insect being a function of time ( $V_x = V_x(t)$ ).
4. Computer system according to Claim 1, wherein said at least one parameter is the equilibrium coefficient between an organ of the insect and the haemolymph ( $K_x$ ,  $x \in \{c, mu, fb, nc \text{ and } gw\}$ ), between the surface of the cuticle and the cuticle ( $K_{c/cs}$ ), or between the gut wall and the gut content ( $K_{gc/gw}$ ).
5. Computer system according to Claim 1, wherein said physicochemical property is the distribution coefficient between water and phospholipid membranes, the octanol/water distribution coefficient, the molecular weight, the solubility, and/or a combination of these parameters of the substance.
6. Computer system according to Claim 1, comprising a QSAR model or a neural network for determining the physicochemical property from a descriptor of the chemical structure of the substance.
7. Computer system according to Claim 1, wherein the prediction module is based on a database (108) which contains the physicochemical properties of test substances and parameters determined experimentally for the test substances.
8. Computer system according to Claim 1, wherein the prediction module includes a calculation function for calculating said at least one parameter from the lipophilicity and/or the molecular weight of the substance.
9. Computer system according to Claim 8, wherein the calculation function is based on a linear regression of experimentally determined parameter values.

10. Method for calculating a pharmacokinetic behavior of a chemical substance in insects, using a physiologically based pharmacokinetic simulation model of an insect for predicting concentration/time profiles of the chemical substance in compartments of the insect, the simulation model having at least one parameter which is dependent on the substance, comprising the following steps:
- input of a physicochemical property of the substance into a prediction module for predicting the at least one parameter for the substance,
  - carrying out a simulation with the simulation model for predicting concentration/time profiles of the chemical substance on the basis of the predicted at least one parameter.
11. Method according to Claim 10, wherein said at least one parameter is the product of the permeability of the compartments of the insect to the substance and the effective surface area of the compartments.
12. Method according to Claim 10, wherein the parameter is the rate coefficient for inter-compartmental mass transport ( $\lambda_x = P_x A_x/V_x$ ), the volume of at least one of the organs of the insect being a function of time ( $V_x = V_x(t)$ ).
13. Method according to Claim 10, wherein the parameter is the equilibrium coefficient between an organ and the haemolymph ( $K_x$ ,  $x \in \{c, mu, fb, nc \text{ and } gw\}$ ), between the surface of the cuticle and the cuticle ( $K_{c/cs}$ ), or between the gut wall and the gut content ( $K_{gc/gw}$ ).
14. Method according to Claims 10, wherein the physicochemical property is the distribution coefficient between water and phospholipid membranes, the octanol/water distribution coefficient, the molecular weight, the solubility, and/or a combination of these parameters of the substance.
15. Method according to Claim 10, wherein the physicochemical property is determined by a QSAR model or a neural network.
16. Method according to Claim 10, wherein the prediction of the at least one parameter is based on physicochemical properties of test substances and parameter values determined experimentally for the test substances.
17. Method according to Claim 10, wherein the prediction of the at least one parameter is carried out with a calculation function from the lipophilicity and/or the molecular weight of the substance.
18. Method according to Claim 10, wherein the calculation function is based on a linear regression of experimentally determined parameter values.

19. A digital storage medium having stored thereon a program for calculating a pharmacokinetic behavior of a chemical substance in insects with a physiologically based pharmacokinetic simulation model of an insect for predicting concentration/time profiles of the chemical substance in compartments of the insect, the simulation model having at least one parameter which is dependent on the substance, with the following steps:
- input of a physicochemical property of the substance into a prediction module for predicting the at least one parameter for the substance,
  - carrying out a simulation with the aid of the simulation model for predicting concentration/time profiles of the chemical substance on the basis of the predicted at least one parameter.
20. Digital storage medium according to Claim 10, wherein said at least one parameter is the product of the permeability for the substance and the effective surface area of the compartments.
21. Digital storage medium according to Claim 19, wherein said at least one parameter is the rate coefficient for inter-compartmental mass transport ( $\lambda_x = P_x A_x/V_x$ ), the volume ( $V_x$ ) of at least one of the organs of the insect being a function of time ( $V_x = V_x(t)$ ).
22. Digital storage medium according to Claim 19, wherein said at least one parameter is the equilibrium coefficient between an organ and the haemolymph ( $K_x$ ,  $x \in \{c, mu, fb, nc \text{ and } gw\}$ ), between the surface of the cuticle and the cuticle ( $K_{c/cs}$ ), or between the gut wall and the gut content ( $K_{gc/gw}$ ).
23. Digital storage medium according to Claim 19, wherein said physicochemical property is the distribution coefficient between water and phospholipid membranes, the octanol/water distribution coefficient, the molecular weight, the solubility, and/or a combination of these parameters of the substance.
24. Digital storage medium according to Claim 19, having further stored thereon, separately or as part of said program, a QSAR model or a neural network for determining said physicochemical property from a descriptor of the chemical structure of the substance.
25. Digital storage medium according to Claim 19, wherein said prediction module is based on a database (108) which contains the physicochemical properties of test substances and parameters determined experimentally for the test substances.
26. Digital storage medium according to Claim 29, wherein said prediction module comprises a calculation function for calculating the parameters from the lipophilicity and/or the molecular weight of the substance.

27. Digital storage medium according to Claim 26, wherein said calculation function is based on a linear regression of experimentally determined parameter values.

**Computer System and Method for Calculating a Pharmacokinetic Behavior of a Chemical Substance in Insects**

Abstract

Computer system for calculating a pharmacokinetic behavior of a chemical substance in insects, comprising:

- a physiologically based pharmacokinetic simulation model (102) of an insect for predicting concentration/time profiles of the chemical substance in compartments of the insect, the simulation model having at least one parameter which is dependent on the substance, and
- a prediction module (110) for predicting the at least one parameter on the basis of a physicochemical property of the substance.

Fig. 1

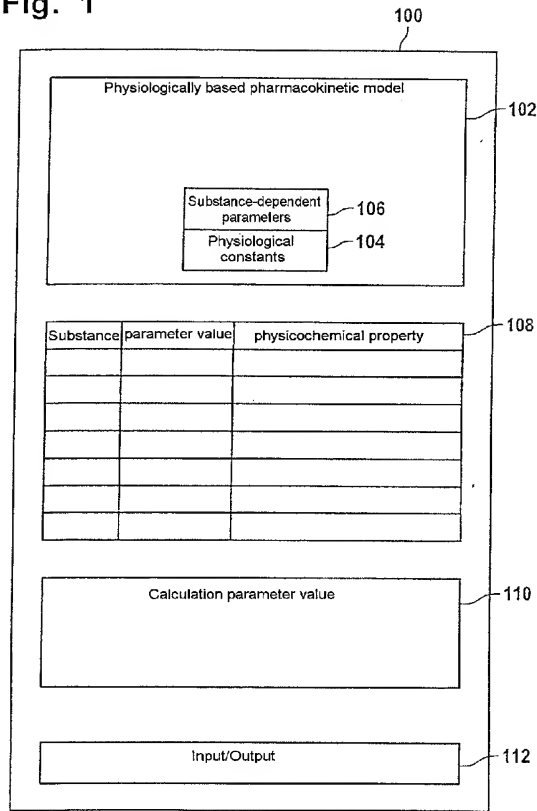


Fig. 2

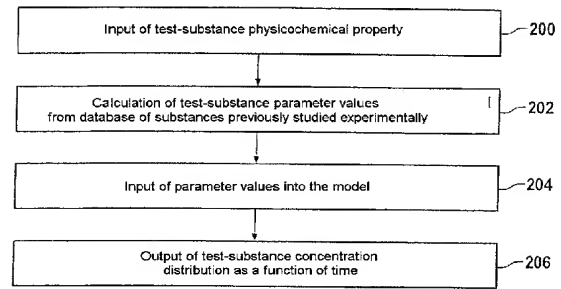


Fig. 3

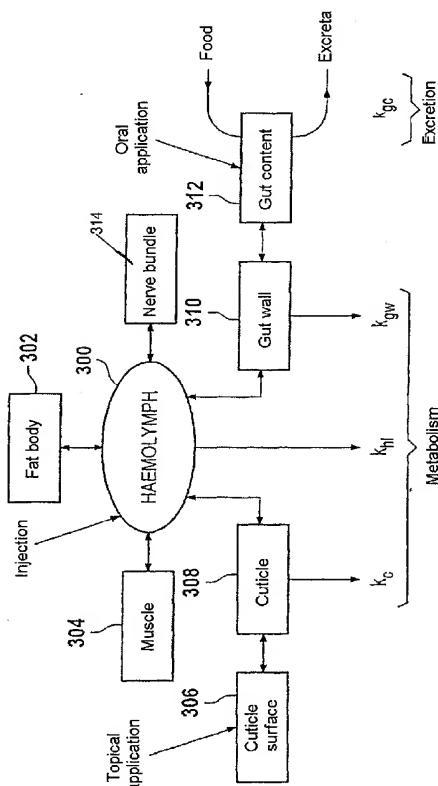
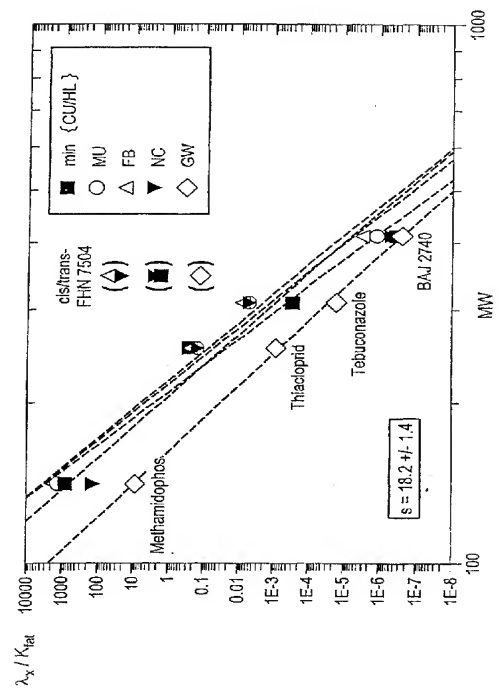


Fig. 4



**PAT-NO:** JP02004238390A  
**DOCUMENT-IDENTIFIER:** JP 2004238390 A  
**TITLE:** COMPUTER SYSTEM FOR CALCULATING  
PHARMACOKINETIC BEHAVIOR OF CHEMICAL  
SUBSTANCE IN INSECT AND METHOD FOR THE  
SAME  
**PUBN-DATE:** August 26, 2004

**INVENTOR-INFORMATION:**

NAME	COUNTRY
WILLMANN, STEFAN	N/A
SCHMIDT, WALTER	N/A

**ASSIGNEE-INFORMATION:**

NAME	COUNTRY
BAYER AG	N/A

**APPL-NO:** JP2003404643  
**APPL-DATE:** December 3, 2003

**PRIORITY-DATA:** 200210256315 (December 3, 2002)

**INT-CL (IPC):** A01N061/00 , G06F019/00

**ABSTRACT:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a computer system for calculating pharmacokinetic behavior of a chemical substance in an insect.

**SOLUTION:** This computer system is equipped with a pharmacokinetic simulation model (102) and a prediction model (110), wherein the simulation model (102) is based on physiology, is used for predicting a concentration/time profile of the chemical substance in a section of the insect, and has at least one parameter dependent on the substance, and the prediction model (110) is used for predicting at least one parameter based on physicochemical properties of the substance.

COPYRIGHT: (C)2004,JPO&NCIPI